

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah atau hiperglikemia yang timbul akibat kurangnya insulin atau insufisiensi fungsi insulin (Departemen Kesehatan RI, 2005). Diabetes terjadi karena berkurangnya produksi insulin oleh sel β pankreas (Evans, 2004) dan adanya gangguan pada reseptor insulin tanpa gangguan apapun pada sekresi insulin (Behrman *et al.*, 1996). Pada kondisi normal, glukosa diserap dari darah dan dibawa ke dalam sel dengan bantuan hormon insulin. Pada diabetes melitus, proses ini tidak berlangsung dengan baik, sehingga sel tidak mendapat cukup glukosa dan glukosa berada di dalam darah dalam jumlah yang berlebih. Ada tiga jenis diabetes melitus, tipe 1, tipe 2 dan tipe 3. Tipe I dapat juga disebut sebagai *insulin-dependent* diabetes melitus, tipe II dapat disebut sebagai *noninsulin-dependent* diabetes melitus (Ebadi, 2007), dan tipe III adalah diabetes gestasional yang terjadi pada masa kehamilan (Parker, 2007).

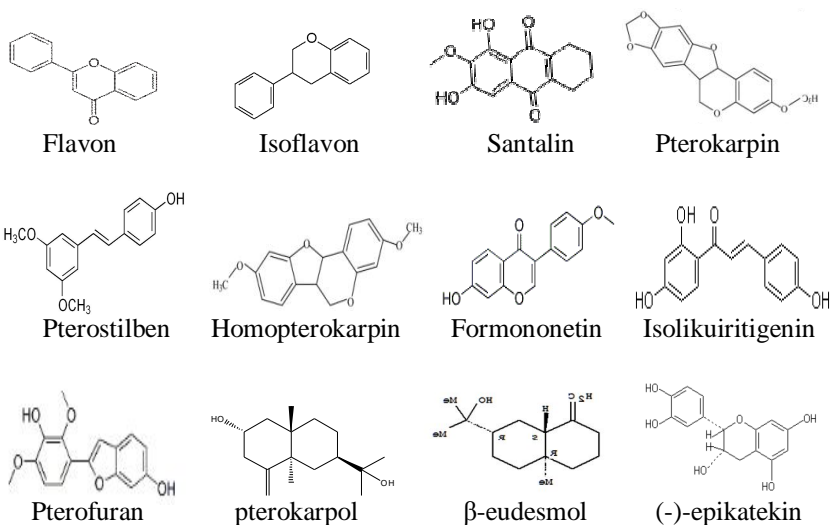
Epidemi diabetes di seluruh dunia terus memburuk. Saat ini diperkirakan 346 juta orang menderita penyakit tersebut. Pada tahun 2004, angka kematian akibat penyakit diabetes melitus mencapai 3,4 juta kematian per tahun dan diperkirakan pada tahun 2030, angka kematian akibat penyakit tersebut akan meningkat hingga dua kali lipat lebih banyak. Penyakit diabetes tipe-2 adalah jenis diabetes yang paling umum terjadi, dengan jumlah kasus mencapai hampir 90 persen dari semua jenis diabetes (WHO, 2011). Diabetes melitus tipe-2 merupakan diabetes yang terjadi karena ketidakmampuan tubuh untuk bereaksi terhadap insulin meskipun

pankreas telah melepaskan insulin dalam jumlah yang normal (Parker, 2007; Davis, 2006).

Berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan pengobatan yang baik dalam menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes, termasuk diabetes melitus tipe-2. Salah satu pengobatan yang dapat diberikan yaitu dengan pemberian obat-obat hipoglikemik oral. Obat-obat hipoglikemik oral dalam tubuh bekerja dengan merangsang reseptor yang berkaitan dengan efek antidiabetes seperti DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*), GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*), Glukokinase dan PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) (Kumari *et al.*, 2010). Pada penelitian ini, target reseptor yang akan dituju adalah reseptor PPAR γ yang merupakan jenis dari reseptor PPARs. Reseptor PPAR γ dapat berinteraksi dengan obat golongan tiazolidindion yang dikenal dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin. Senyawa golongan obat ini mampu menurunkan resistensi insulin dengan cara mengaktifkan PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor-gamma*), membentuk kompleks PPAR γ -RXR yang berfungsi sebagai transporter glukosa sehingga dapat meningkatkan masuknya glukosa darah ke dalam sel-sel jaringan perifer. Meskipun obat-obat hipoglikemik oral dapat menurunkan kadar gula dalam darah, tetapi obat-obat tersebut secara umum dapat memberikan berbagai efek samping seperti toksisitas hati, mual, muntah, nyeri perut, dan lain sebagainya yang membuat pasien merasa tidak nyaman (Departemen Kesehatan RI, 2005). Oleh sebab itu, masih diperlukan penelitian-penelitian mengenai pengembangan terapi diabetes melitus tipe-2 dan obat antihiperglikemia. Salah satunya adalah pengembangan obat dengan menggunakan bahan alam yang diharapkan dapat sebagai alternatif pengobatan dengan mekanisme kerja yang spesifik sehingga dapat memperkecil efek samping. Salah satu tanaman berkhasiat dalam

pengobatan yaitu daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) yang dipercaya dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit. Daun angkana yang masih muda dipercaya mampu menyembuhkan penyakit kencing manis dan bisul (Soedibyo, 1998).

Zat-zat yang terkandung dalam *Pterocarpus indicus* Willd antara lain: flavon, isoflavon, narin, santalin, angolensin, pterokarpin, pterostilben homopterokarpin, prunetin (prunusetin), formononetin, isoliquiritigenin, asam pidroksihidratopat, pterofuran, pterocarpol, dan β -eudesmol (Duke, 1983), dan (-)-epikatekin (Takeuchi *et al.*, 1986), yang strukturnya dapat dilihat pada gambar 1.1. (-)-Epikatekin adalah senyawa yang berperan dalam penurunan gula darah (Rao *et al.*, 2001).



Gambar 1.1. Struktur senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd)

Berdasarkan penelitian Ahmad (1991), (-)-epikatekin merupakan zat aktif yang terdapat dalam kulit pohon *Pterocarpus* yang dapat meningkatkan cAMP yang berhubungan dengan peningkatan produksi pelepasan insulin, konversi proinsulin menjadi insulin dan aktivasi cathepsin B. Perangsangan (-)-epikatekin mampu memberikan respon terhadap sel pankreas. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Antonius (2011) dan Yuratni (2011), ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* Willd memberikan efek hipoglikemi yaitu menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemi.

Sesuai dengan perkembangan teknologi, pengujian beberapa aktivitas obat dalam tubuh kini tidak hanya melalui uji *in vivo* ataupun *in vitro* saja melainkan dapat melalui uji *in silico* atau simulasi komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan tujuan untuk memperkecil kegagalan pada uji *in vivo* ataupun *in vitro* dengan cara memprediksi kemungkinan-kemungkinan yang dapat terjadi seperti adanya afinitas suatu senyawa terhadap reseptor target tertentu, sifat toksisitas senyawa, karakterisasi fisikokimia, serta parameter farmakokinetik lainnya. Oleh karena itu, pengujian secara *in silico* dapat digunakan dalam pengembangan serta penemuan obat baru (Ekins *et al.*, 2007).

Berdasarkan data di atas, maka pada penelitian ini akan dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mempelajari interaksi antara berbagai senyawa yang terkandung dalam daun *Pterocarpus indicus* Willd dengan sisi aktif reseptor PPAR γ yang didapatkan dari PDB (*Protein Data Bank*) dengan teknik *docking* molekular. Beberapa struktur kristalografi PPAR γ yang didapatkan dari PDB berada dalam bentuk bermacam-macam kode reseptor. Berbagai kode reseptor PPAR γ yang memberikan mekanisme kerja sebagai antidiabetes misalnya 1FM6 dan 1FM9 (Gampe *et al.*, 2000), 1I7I (Cronet *et al.*, 2001), 1K74 (Xu *et al.*, 2001), 1KNU (Sauerberg *et al.*,

2002), 1WM0 (Ostberg *et al.*, 2004), 2HWQ (Mahindroo *et al.*, 2006), 3K8S (Li *et al.*, 2008), 2XKW (Mueller *et al.*, 2011), 2YFE (Weidner *et al.*, 2012). Pada penelitian ini akan digunakan reseptor PPAR γ kode 2XKW karena ligan yang membentuk kompleks dengan reseptor tersebut adalah pioglitazon yang merupakan salah satu obat dari golongan tiazolidindion yang sering dipakai untuk mengaktivasi PPAR γ dalam penurunan glukosa darah (Departemen Kesehatan RI, 2005). Ada beberapa program komputasi yang berbasis windows yang dapat digunakan untuk *docking* molekular antara lain Autodock, ArgusLab, LeadIt, Molegro Virtual Docker (MVD), Hyperchem, Accelrys Discovery Studio, Molecular Operating Environment (MOE), Maestro Schrodinger, SYBYL, dan lain-lain (O'Donoghue *et al.*, 2005). Teknik *docking* molekular yang akan digunakan pada penelitian ini adalah program komputer MVD karena program ini merupakan program yang cukup akurat jika digunakan untuk men-*docking*. Keakuratan MVD dalam men-*docking* ligan yang fleksibel terhadap 77 protein target sebesar 87%, sedangkan pada Glide sebesar 82%, Surflex 75%, Flexx 58% dan GOLD sebesar 78% (Thomsen *et al.*, 2006). Pada penelitian sebelumnya, program ini telah digunakan untuk men-*docking*-kan senyawa aktif bahan alam dengan beberapa reseptornya, seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Hartanti *et al.* (2011) yaitu men-*docking*-kan senyawa aktif daun bungur (*Lagerstroemia speciosa* [L.] Pers) terhadap reseptor tirosin kinase. Selain itu juga, program ini telah digunakan untuk men-*docking*-kan senyawa aktif dari ekstrak etanol *Physalis peruviana* Linn terhadap reseptor insulin tirosin kinase (Puspaningtyas, 2012) serta menganalisa senyawa aktif dari *Cuminum cyminum* terhadap reduktase aldosa sebagai antidiabetes (Muppalaneni *et al.*, 2011). Prediksi aktivitas antidiabetes oleh senyawa yang terkandung dalam daun angkana didasarkan pada beberapa pertimbangan parameter yaitu *MolDock Score*, *Rerank Score*, RMSD,

ikatan hidrogen dan ikatan sterik (van der Waals dan hidrofobik). Ikatan kimia yang terlibat dalam proses interaksi obat-reseptor antara lain adalah ikatan hidrogen, faktor sterik (van der Waals dan hidrofobik), dan ikatan elektrostatis. Pada ikatan hidrogen, selain energi ikatan, juga diamati asam-asam amino dari reseptor yang terikat dengan ligan melalui ikatan hidrogen dan gugus-gugus yang terlibat.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka permasalahan pada penelitian ini adalah sebagai berikut,

1. Bagaimana prediksi aktivitas antidiabetes secara *in silico* dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) terhadap PPAR γ (2XKW) ?
2. Asam-asam amino dan ikatan-ikatan kimia apakah yang terlibat dalam interaksi senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan PPAR γ ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Memprediksi aktivitas antidiabetes dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) terhadap PPAR γ (2XKW).
2. Mengetahui asam-asam amino dan ikatan-ikatan kimia yang terlibat dalam interaksi senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dengan PPAR γ .

1.4. Hipotesis Penelitian

Senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) dapat membentuk kompleks yang stabil dengan PPAR γ (2XKW).

1.5. Manfaat Penelitian

Memperoleh data aktivitas antidiabetes secara *in silico* dari senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana (*Pterocarpus indicus* Willd) terhadap PPAR γ (2XKW) dan mengetahui asam-asam amino dan ikatan-ikatan kimia yang terlibat dalam interaksi senyawa-senyawa yang terkandung dalam daun angkana dengan PPAR γ .

Weidner, C., De Groot, J.C., Prasad, A., Freiwald, A., Quedenau, C., Kliem, M., Witzke, A., Kodelja, V., Han, C.-T., Giegold, S., Baumann, M., Klebl, B., Siems, K., Mueller-Kuhrt, L., Schuermann, A., Schueller, R., Pfeiffer, A.F.H., Schroeder, F.C., Buessow, K., Sauer, S., 2012, **Amorfrutins are Potent Antidiabetic Dietary Natural Products**, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, volume 109, p.7257.

WHO, 2011, Diabetes, [Online]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. [2012, April 12].

www.rcsb.org/pdb/static.do. [2012, Agustus 28].

Xu, H.E., Lambert, M.H., Montana, V.G., Plunket, K.D., Moore, L.B., Collins, J.L., Oplinger, J.A., Kliewer, S.A., Gampe Jr., R.T., McKee, D.D., Moore, J.T., Willson, T.M, 2001, **Structural Determinants of ligand Binding Selectivity Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors**, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, volume 98, pp.3919-13924.

Yuratni, F., 2011, **Efek Hipoglikemik Sediaan Transdermal Ekstrak *Pterocarpus Indicus* Willd Dengan Enhancer Tween 80 Pada Tikus Diabetes Aloksan**, Skripsi: Unika Widya Mandala, Surabaya.